

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Julien PERRIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né à Donecourt-lès-Conflans (Meurthe-et-Moselle), le 7 février 1899

DES POLYNÉVRITES
AU COURS DU TRAITEMENT
PAR LES ARSÉNOBENZOLS

Travail de la Consultation antisyphilitique de l'Hôpital de la Charité

Président : M. JEANSELME, professeur,

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE CACINE, 15

1924

207

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Julien PERRIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né à Doncourt-lès-Conflans (Meurthe-et-Moselle), le 7 février 1899

DES POLYNÉVRITES

AU COURS DU TRAITEMENT

PAR LES ARSÉNOBENZOLS

Travail de la Consultation antisypilitique de l'Hôpital de la Charité

Président : M. JEANSELME, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1924



LE DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.....	SICARD.
Pathologie chirurgicale.....	LECÈNE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	Léon BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale.....	CHAUFFARD
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	De LAPERSONNE.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.....	Pathologie médicale
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEERÉ.....	Hygiène.
I. de JONG....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER...	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment ^{le} .
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER..	Urologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL...	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT...	Bactériologie.
RIBIERRE....	Pathologie médicale.
RICHET Fils...	Physiologie.
ROUVIÈRE....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET....	Pathologie médicale
WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS.....	Physiologie.
COUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTERRER....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie patholog

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LEREBOULLET. Clinique médicale infan-
 tile.
LÉRI..... Clinique médicale.
LÉPER..... Clinique médicale.

MM.
OMBRÉDANNE. Clinique chirurgicale in-
 fantile.
PROUST Clinique chirurgicale.
RATHERY..... Clinique médicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
TERRIEN..... Cliniq. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, agrégé.....	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
N.		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

*Qui fut mon meilleur ami ; avec
le très grand chagrin de ne pas
le voir à mes côtés en ce jour.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*A qui je dois ce que je suis ; en
témoignage de ma reconnais-
sance très grande et de mon
affection très profonde.*

A MA CHÈRE FEMME

A qui je dois mon bonheur.

A MA TANTE

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Professeur HARTMANN (Hôtel-Dieu, 1917).

M. le Professeur GILBERT (Hôtel-Dieu, 1918).

M. le Professeur agrégé THIROLOIX (Pitié, 1919).

M. le Professeur DUVAL (Lariboisière, 1920).

M. le Docteur F. RAMOND (Saint-Antoine, 1920).

M. le Docteur HALLOPEAU (Trousseau. Externat, 1921).

M. le Docteur SÉZARY (Charité. Externat, 1922-1923 et 1924).

M. le Docteur FUNCK-BRENTANO (Boucicaut. Externat, 1923).

M. le Professeur agrégé MÉRY (Enfants-Malades. Externat, 1923-1924).

M. le Professeur agrégé A. JOUSSET (Laënnec. Externat, 1924).

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de clinique des maladies cutanées
et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse et nous a fourni pour celle-ci d'intéressants documents.

Hommage respectueux.

AVANT-PROPOS

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre excellent maître, M. le D^r Sézary, qui pendant plus de deux ans nous a guidé de ses conseils et de sa grande expérience, nous a témoigné une confiance dont nous garderons toujours le précieux souvenir et nous a inspiré ce travail.

DES POLYNÉVRITES

AU COURS DU TRAITEMENT

PAR LES ARSÉNOBENZOLS

INTRODUCTION

De tous côtés, en France et à l'étranger, chaque jour, surgissent de nouvelles publications ayant trait soit à la syphilis elle-même, soit à son traitement. De plus en plus en effet elle apparaît comme un fléau capable de frapper l'humanité non seulement dans la valeur intrinsèque de l'individu, mais aussi dans la valeur numérique de la race. Chaque jour nous voyons succomber de nombreux êtres à une des diverses formes que peut affecter la syphilis et chaque jour aussi nous sommes témoins de misères physiologiques les plus diverses, toutes rattachables au même mal.

Certes ce n'est pas une maladie nouvelle et l'incertitude même qui règne sur les débuts de l'affection à travers l'histoire est une preuve convaincante de la résistance du tréponème et un stimulant pour le thérapeute. La lutte doit se faire implacable et demande à être menée avec des armes puissantes. Ces

armes, nous les possédons, ce sont les arsenicaux organiques.

Depuis longtemps déjà, les cliniciens ont engagé la lutte d'abord empiriquement, puis de plus en plus scientifiquement. On pourrait facilement établir dans cet ordre d'idées un parallèle entre les progrès des sciences chimiques et ceux de la thérapeutique spécifique. Pendant plusieurs siècles, le médecin ne posséda pour ainsi dire qu'un seul médicament dont les preuves avaient été faites. Peu à peu il s'attacha à le perfectionner, à le rendre, à la fois moins nocif et plus actif, passant du métal lui-même à ses sels. Purifiant ensuite ceux-ci il obtint toute une gamme de médicaments à formule et action bien connue et toujours les mêmes.

Et cependant l'esprit des chercheurs s'accommodait mal, à juste titre, de cet horizon en somme assez borné. Ils se tournèrent vers d'autres corps bien définis et capables eux aussi d'être employés dans la lutte au cas où le mercure se montrait insuffisant ou nocif pour le malade.

Ainsi vit-on venir au jour, l'iodure de potassium, considéré aujourd'hui comme un bien faible anti-syphilitique et applicable seulement à certaines manifestations, puis brusquement toute une série de sels arsenicaux dont l'un, le novarsenobenzol, est considéré à bon droit comme le plus puissant en syphiligraphie.

L'idée de traiter les syphilitiques par l'arsenic était loin d'être nouvelle lorsque Ehrlich publia ses

belles recherches, et on commettrait une grosse erreur en disant que le traitement arsenical de la syphilis remonte seulement au début de notre siècle.

Ricord déjà associait volontiers l'arsenic aux traitements mercuriels qu'il prescrivait particulièrement dans certains cas de syphilis graves ou chez les malades proches de la cachexie. Mais on se servait presque uniquement de composés minéraux de l'arsenic, telle la liqueur de Donovan Ferrari, dont usait Ricord à cette époque. Cependant les combinaisons organiques de l'arsenic n'étaient pas inconnues puisque leur découverte remonte au XVIII^e siècle où en 1760 Cadet avait préparé la « liqueur fumante ».

A la vérité ces composés organiques étaient mal connus et par suite non utilisables physiologiquement. C'est A. Gauthier qui après avoir étudié la présence normale de l'arsenic dans les tissus de l'économie posa véritablement le premier la question de l'arsenic organique en thérapeutique. De ce fait on peut dire que c'est lui qui suscita dès lors les travaux d'Ehrlich sur le salvarsan et de Mouneyrat sur l'hectine. Les belles découvertes de ces deux auteurs ne sauraient le faire oublier.

Le premier, Thomas, en Angleterre, en 1905, essaie d'employer l'atoxyl contre la syphilis, puis en 1909, Salmon et Hallopeau en France tentent les mêmes expériences. Les résultats étaient loin de ce que l'on avait escompté. On venait de vérifier une fois de plus cette loi générale qu'afin d'utiliser une

substance quelconque en thérapeutique il fallait qu'elle réunisse ces deux conditions essentielles et indispensables, à savoir : posséder un pouvoir parasitotrope aussi élevé que possible et être aussi peu organotrope que possible.

Il est alors facile de s'imaginer les courants d'idées qui s'établirent à ce moment entre les différents centres scientifiques, chacun s'efforçant d'obtenir le produit idéal, plus actif et moins toxique que l'atoxyl.

Ehrlich eut le mérite de découvrir la véritable composition chimique de l'atoxyl et c'était là le point capital puisque la condition première de toute recherche à partir de ce corps. Partant de lui le savant allemand passa successivement par toutes les étapes de la chaîne des composés organiques de l'arsenic et arriva au corps qu'il a appelé salvarsan ou préparation 606.

L'expérimentation se montra ici d'accord avec les données théoriques : il s'agissait d'un corps beaucoup moins toxique que l'atoxyl. Dès lors on pouvait espérer tenir une arme efficace, on croyait réaliser une thérapeutique précoce, intensive et surtout stérilisante. C'était bien la nécessité d'une telle intervention qu'Erlich avait exprimé dans sa formule fameuse : *Therapia sterilisans magna*.

Mais on ne tarda pas à s'apercevoir de la vanité de cette affirmation. De tous côtés affluèrent les critiques de toutes sortes, justes et injustes. On ne possédait pas encore en effet le spirillicide idéal que

l'on croyait. Outre qu'on en connaissait très mal la toxicité et par suite la posologie, l'incommodité de son emploi dans la pratique en restreignait singulièrement l'application en clientèle courante.

Ehrlich un des premiers s'en rendit compte, il chercha à perfectionner son salvarsan et le résultat de ses recherches constitue le néosalvarsan, plus connu en France sous le nom de novarsenobenzol ou préparation 914.

D'autres auteurs préparèrent également des produits plus ou moins voisins, possédant des vertus thérapeutiques à peu près superposables. Leur toxicité moindre et leur utilisation rendue pratique en ont fait la fortune. Ce sont eux que l'on emploie aujourd'hui le plus couramment dans la plupart des dispensaires de vénéréologie, ce sont eux que nous avons employés nous-même et dont nous voulons signaler quelques inconvénients.

A l'heure où la lutte anti-vénérienne se fait de tous côtés plus ardente, notre intention n'est pas de jeter un discrédit sur les arsenicaux. Il est admis qu'ils constituent les plus puissants spécifiques de la syphilis et nous l'entendons aussi de cette façon. Il importe en effet si l'on veut tuer la contagion de frapper fort et rapidement. Après beaucoup d'essais il a été prouvé que seuls les arsenicaux pouvaient le faire.

Nous voudrions seulement attirer l'attention, sur certains accidents, à la vérité peu fréquents, mais que nous avons rencontrés plusieurs fois cependant

parmi les malades qui fréquentent le dispensaire antisypilitique de l'hôpital de la Charité. Agissant ainsi nous croyons faire œuvre utile car bien prévoir les effets nocifs d'un médicament est la condition primordiale de toute thérapeutique. L'expérience déjà longue des arsenicaux permet de penser que nous possédons en eux un agent de traitement puissant et capable de juguler la maladie s'il est appliqué judicieusement; la connaissance parfaite en est donc indispensable si l'on veut éviter des erreurs nuisibles aux malades. L'excellence d'un produit ne doit pas en faire oublier la toxicité. Il est évident qu'un symptôme attribué à l'intoxication ou à l'intolérance du malade vis-à-vis du médicament employé conduit à suspendre immédiatement l'action thérapeutique en cours; attribué au contraire à la réaction de Herxheimer par exemple ce même symptôme entraîne à poursuivre le traitement.

Le médecin ne peut traiter la syphilis sans être en mesure d'interpréter d'une manière correcte les phénomènes qui s'offrent à son observation pendant les périodes de cure entreprises. Sinon il commettrait une erreur des plus préjudiciables au malade puisqu'elle entraînerait une thérapeutique plus intensive encore et de ce fait une intoxication de plus en plus marquée.

C'est une des formes de cette intoxication arsenicale au cours du traitement arsenobenzolique que nous avons l'intention d'établir dans ce travail, en apportant quelques exemples de malades que nous fûmes amenés à observer.

CHAPITRE PREMIER

LA TOXICITÉ DES ARSENOBENZÈNES

La toxicité de l'arsenic métalloïdique a été très discutée. Actuellement, si l'on s'en réfère aux données les plus récentes elle paraît être nulle. De fait, on a pu donner impunément à des chiens des quantités fort élevées d'arsenic métalloïdique (4 à 6 gr). Son peu de solubilité explique sa faible toxicité. Toutefois l'arsenic métalloïdique s'oxyde facilement au contact de l'air et arrive ainsi à renfermer des proportions plus ou moins considérables d'anhydride arsénieux, et par suite d'acide arsénieux, lequel jouit d'une toxicité redoutable.

Tous les composés arsenicaux sont plus ou moins toxiques et un simple coup d'œil sur une classification établie dans ce sens fera comprendre pourquoi le 914 et les produits similaires jouissent de la faveur des syphiligraphes. Ceux-ci ont très tôt laissé de côté les composés minéraux trop peu maniables et trop dangereux. Seuls les dérivés organiques sont utilisables en thérapeutique spécifique courante. On a établi dès lors la toxicité des principaux produits employés et on peut la résumer dans un ordre décroissant tel que celui-ci :

Atoxyl.

Acétylatoxyl.

Cacodylate de soude.

Hectine.

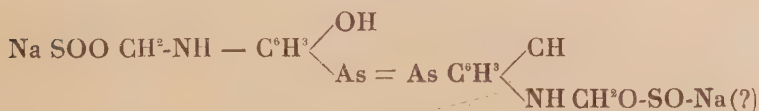
Salvarsan (606).

Néosalvarsan (914).

Un des phénomènes qui frappèrent le plus l'esprit des premiers expérimentateurs utilisant l'atoxyl c'est que ce corps avait très peu d'action *in vitro*. Différents auteurs émirent des hypothèses à ce sujet et l'un de ceux-ci, Ehrlich, pensa que l'atoxyl, réduit dans l'organisme, ne devait son pouvoir spirillicide qu'à ses produits de réduction. Cette hypothèse se montra par la suite très féconde, car il fut ainsi amené à préparer dans son laboratoire un certain nombre de produits de réduction des dérivés arsenicaux et à les comparer *in vitro* aux dérivés non réduits. Les résultats en furent surprenants puisqu'un produit déterminé n'agissant qu'à la dilution de 5 0/0 donne par réduction un dérivé agissant à la dilution de 1/1.000.000. Pourtant cette ingénieuse théorie, lorsque Ehrlich voulut la généraliser, se montra fautive et le véritable motif qui lui fit préférer les arsénoïques aux arseniques fut non seulement leur meilleure action sur la syphilis mais aussi et surtout leur très faible nocivité vis-à-vis du système nerveux. Les arsiniques au contraire, expérimentés chez la souris avaient déterminé des accidents plus ou moins graves dont le plus curieux est certainement leur transformation en souris danseuses.

Ehrlich poursuivant ses études sur le traitement de la syphilis ne tarda pas à affirmer que les dérivés de l'arsenic trivalent étaient beaucoup plus actifs que les dérivés de l'arsenic pentavalent. Cette idée est encore admise et enseignée aujourd'hui, mais il faut bien dire qu'elle ne fut conçue qu'en concluant de l'action *in vitro* à l'action *in vivo*. Et pourtant les recherches entreprises par Hata peu auparavant ne permettaient guère de soutenir cette opinion.

Le 914, que l'on peut prendre comme type des arsenobenzènes actuellement employés est directement dérivé du 606. Sa préparation le fait apparaître très nettement comme un corps non cristallisé, donc fatalement assez imparfaitement défini. Il a probablement pour formule chimique :



En fait, les impuretés sont nombreuses, aussi minutieuse que puisse être la préparation du médicament. On y trouve environ 20 0/0 d'arsenic seulement (Fourneau). Les impuretés inévitables ont rendu le contrôle chimique du produit pour ainsi dire impossible en pratique, et les fabricants se contentent du contrôle physiologique, avant de le livrer au médecin. Quoi qu'il en soit il se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre, très facilement soluble dans l'eau, propriété qui en facilite grandement l'emploi, puisqu'il s'agit d'un produit

très rapidement altérable dont la solution ne peut être faite que d'une façon extemporanée.

Les solutés de 914 préparés ainsi ou ceux de produits approchants, livrés tout préparés dans le commerce sont neutres et c'est là ce qui les fit préférer immédiatement par les praticiens au 606, dont les manipulations étaient relativement longues et délicates. De plus, ils sont moins toxiques que le 606. Normalement, en effet, un kilogramme de rat doit supporter au moins 20 centigrammes de novar en injection intraveineuse, alors qu'il ne pourra supporter qu'une dose environ moitié moindre de 606.

Pratiquement, lorsqu'on étudie les accidents consécutifs à l'emploi des arsenobenzols, on peut ne tenir compte que de l'As et du C⁶H⁵. La fonction amine NH², groupement fonctionnel indispensable tant par lui-même que par sa position sur le noyau benzénique n'a plus guère qu'un rôle accessoire à jouer quand la molécule de novar se dissocie dans l'organisme.

Ne nous proposant ici que de traiter des accidents que l'on peut rattacher directement à l'arsenic, nous laisserons délibérément de côté le noyau benzénique et les troubles qu'il peut engendrer.

In vivo, l'arsenic s'oxyde et va se fixer électivement chez un individu normal, principalement au niveau du foie, du rein, de la moelle des os et accessoirement du cœur. L'encéphale et les muscles en fixent une quantité encore mal déterminée. La vérité est que la répartition de l'arsenic dans les tissus

dépend surtout de la quantité de poison ingéré dans un temps donné (Richaud).

L'élimination en est très lente, elle s'effectue en partie par l'intestin mais en majorité par le rein. C'est là une particularité que tout praticien doit avoir constamment à l'esprit au moment où il entreprend chez un malade un traitement arseno-benzolique puisqu'il sera amené immédiatement à s'assurer de l'état d'intégrité de l'appareil rénal. S'il n'agissait pas ainsi il commettrait une faute lourde susceptible d'entraîner pour lui les pires conséquences en particulier au point de vue médico légal.

En injections intraveineuses, les plus communément employées aujourd'hui, l'élimination suit un certain rythme qui fut bien étudié par MM. Janselme et Bougrand d'abord, puis par Escallon avec un procédé personnel. On lui reconnaît deux maxima, l'un survenant quatre à cinq heures après l'injection, l'autre vingt-quatre à quarante-huit heures après, avec un minimum très prononcé entre les deux. L'élimination se continue ensuite jusqu'au sixième jour et diminue rapidement pour devenir infinitésimale mais se prolonger très longtemps : on a pu retrouver des traces d'arsenic jusque cinq mois après l'injection dans la veine.

Toutefois, il importe de remarquer que ce rythme n'est pas immuable mais qu'il constitue en quelque sorte une moyenne. Il existe de très grandes variations individuelles à l'état normal, à plus forte raison lorsqu'il s'agit d'un malade.

En tout cas, il nous fournit de précieux enseignements sur la façon d'instituer un traitement et les intervalles auxquels il sera permis, sans danger pour le malade, de renouveler les injections. Lorsque la plus grande partie de l'arsenic est éliminé, il est seulement indiqué de poursuivre le traitement. On risquerait sans cette précaution, au cours de ces traitements de longue haleine, de provoquer une accumulation d'arsenic des plus fâcheuses quant à l'avenir du malade, l'accoutumance de l'homme vis-à-vis de l'arsenic n'étant pas, quoi qu'on dise, des plus manifestes.

Ainsi donc, lancé dans le torrent circulatoire, l'arsenobenzène va se disloquer pour agir en tant que spirillicide et finalement s'éliminer. Malheureusement il ne sera pas supporté aussi facilement par tous les individus, certains n'étant incommodés en aucune façon, d'autres au contraire, ressentant les effets toxiques du produit et ceci parfois à des doses très faibles et dépourvues de nocivité la plupart du temps. La sécurité thérapeutique n'existe pas, même avec un médicament connu. C'est à fonction, pour ainsi dire de son activité. « Ce qu'il faut peser dans la balance en matière de thérapeutique, c'est d'une part les risques de la médication, d'autre part les risques de la maladie » (Queyrat). En matière de syphilis nous connaissons bien ceux-ci, aussi importe-t-il de connaître également tous ceux-là.

Il est hors de conteste à l'heure actuelle que tous les agents antisyphilitiques sont dangereux. On

connait les accidents possibles relevant des arsenicaux, au contraire les accidents du mercure sont fort mal connus et beaucoup le considèrent comme un agent dépourvu de toute nocivité, opinion qui est loin de refléter la vérité. On a créé ainsi une véritable arsénophobie même dans la presse politique et à la tribune de certaines assemblées (Reichstag). « Dans une statistique du D^r Loiselet le quart des malades traités pour syphilis récente le sont par le mercure. » (Leredde.)

Si l'on met de côté les tâtonnements inévitables du début de la médication arsenobenzolique, il est permis de dire qu'il est rare de nos jours d'observer des accidents vraiment graves entraînant la mort du patient. C'est qu'on en connaît mieux la posologie d'abord et ensuite les contre-indications. D'autre part, tout clinicien averti surveille son malade de très près, renouvelant les examens indispensables avant chacune des injections qu'il est amené à pratiquer. De cette façon il décele à leur début les manifestations diverses témoignant de l'intolérance.

Emery et Morin, classant les accidents de la médication arsenicale dans la syphilis, distinguent différentes réactions possibles :

1^o Celles d'origine purement syphilitique (réaction d'Herxheimer, neurorécidive) ;

2^o Celles d'origine médicamenteuse.

- a) Par action nocive et non toxique ;
- b) Par action toxique ;
- c) Par action mixte.

A priori on peut être choqué de voir dans une classification quelconque de ce genre une place occupée par la toxicité. Le premier renseignement que doivent en effet fournir les pharmacologues en nous livrant une préparation médicamenteuse, n'est-il pas sa posologie ? Et c'est en effet ce qu'ils ont fait puisqu'ils nous ont appris qu'il faudrait injecter environ 12 grammes de 914 à un homme de 60 kilogrammes pour le tuer. Jamais des doses approchantes n'ont été employées, il ne devrait donc jamais y avoir d'accidents toxiques avec l'arsenobenzol. Et cependant il y en a mais à la vérité ils sont peu fréquents. Ils se manifesteront, lorsqu'on les rencontrera, plus particulièrement par l'apparition, par ordre de fréquence décroissante, d'éruptions cutanées diverses, d'ictère et de névrites.

En présence de manifestations toxiques il est souvent difficile de dire si elles se rattachent à des phénomènes toxiques ou si elles sont révélatrices d'un tabes incipiens. En tout cas les polynévrites arsenobenzoliques, assimilables aux polynévrites de l'acide arsénieux existent d'une manière incontestable. Ce sont elles que nous avons pour but d'étudier dans ce travail. Nous verrons donc dans une étude succincte l'aspect clinique des polynévrites arsenobenzoliques et en donnerons quelques exemples observés, puis nous tâcherons d'en tirer quelques conclusions utiles.

CHAPITRE II

LES POLYNÉVRITES ARSENICALES

Les différentes manifestations cliniques auxquelles elles peuvent donner lieu sont bien connues et tous les auteurs s'occupant de toxicologie médico-légale furent amenés à en observer surtout durant les siècles précédant le notre où les intoxications chroniques accidentelles ou criminelles étaient très nombreuses. Nous rappellerons ici, dans une courte description, l'allure générale qu'elles peuvent affecter et les lésions nerveuses concomitantes.

Comme nous l'avons dit, elles ne surviennent que lors d'intoxications chroniques et peuvent se manifester en dehors de tout signe d'intolérance aux arsenicaux.

SYMPTOMATOLOGIE

Leur début est toujours lent et progressif. Il est annoncé par des troubles sensitifs qui précèdent souvent fort heureusement d'assez loin les troubles moteurs. Les modifications de la sensibilité sont alors presque exclusivement subjectives. Le malade attire l'attention sur certaines sensations qu'il éprouve depuis quelques jours. C'est de l'engour-

dissement ou bien des fourmillements, des picotements, rarement de véritables douleurs, au niveau des extrémités des membres et avec une prédilection marquée pour les membres inférieurs.

A ce moment on ne pourra pas mettre en évidence de troubles objectifs de la sensibilité, bien nets. Les troubles moteurs font également défaut.

C'est l'apparition de ces derniers qui caractérise vraiment la période d'état de la maladie. Ce sont eux qui frapperont le plus le psychisme du malade et éclaireront le diagnostic de son médecin. Ils sont en effet très frappants. Ils ont fait donner le nom de *paralysie arsenicale* à la maladie, appellation que certains auteurs surtout en médecine légale emploient encore quelquefois. Leur siège préféré est au niveau des membres inférieurs mais dans certains cas on les a vues débiter par les membres supérieurs. Au membre inférieur lui-même elles effectueront certaines localisations particulières : à la jambe ce sont surtout l'extenseur commun des orteils et les muscles de la loge antéro-externe : à la région postérieure les muscles fléchisseurs des orteils et au pied le pédieux et les interosseux. Au membre supérieur lorsqu'il est frappé, ce sera surtout l'extenseur commun des doigts.

Tous les degrés s'observent dans cette atteinte motrice qui peut aller de la simple parésie à la paralysie complète. Nous verrons ainsi les malades se plaindre d'abord d'un affaiblissement musculaire puis de fatigue au cours de la marche et enfin

ils auront du steppage. Il n'y a jamais d'ataxie.

La paralysie est toujours flasque et le restera jusqu'à la guérison. Les reflexes tendineux sont abolis et le resteront très longtemps même alors que tous les troubles subjectifs et objectifs sont disparus.

Les troubles sensitifs sont toujours très accentués et associés souvent aux perturbations motrices. Certains auteurs décrivant les polynévrites consécutives à l'ingestion d'acide arsénieux ont différencié des formes purement motrices et d'autres uniquement sensitives. Nous verrons donc les malades accuser comme au début des sensations de fourmillements et de démangeaisons dans les extrémités mais de plus il s'y associera des crampes très pénibles, des brûlures et de véritables douleurs térébrantes. Tous ces troubles sont pour ainsi dire parallèles à ceux de la motricité et se retrouvent en des territoires identiques. Les malades ont de plus une sensation de froid toute particulière.

Objectivement on peut trouver de l'analgésie ou inversement de l'hyperesthésie rappelant de très près l'hyperesthésie des polynévrites éthyliques. Un trouble sensitif de très grande valeur (bien qu'on l'observe aussi dans l'alcoolisme) est représenté par la douleur vive à la pression des masses musculaires et des nerfs atteints.

L'anaphrodisie est souvent signalée.

Dans les polynévrites les *troubles trophiques* ne se manifesteront et ne seront accusés qu'autant

qu'on aura affaire à une affection évoluant depuis un certain temps déjà. Ils portent surtout sur les muscles et les téguments.

L'atrophie musculaire est la plus précoce et la plus rapide aussi. Elle se localise aux muscles qui sont atteints, c'est-à-dire généralement aux extenseurs. Elle peut se voir à l'inspection même qui montre la formation de gouttières anormales à la face externe de la jambe par suite de la fonte des masses musculaires des extenseurs et des péroniers, au membre supérieur des éminences thénar et hypothénar et des interosseux aux mains. Il arrive qu'elle soit masquée par l'adipose sous-cutanée et demande alors à être recherchée par la palpation.

Au niveau des téguments on observera en général des modifications trophiques de deux ordres ; les unes circulatoires témoignées par la tuméfaction de la peau qui devient rouge et peut être le siège de sudation presque constante ; les autres sont nettement trophiques avec peau sèche et squameuse se couvrant de lésions eczématiformes ou pemphigoïdes et bulleuses qui laisseront des traces indélébiles. Tardivement aux extrémités des membres on pourra observer un aspect vernissé de la peau et les altérations caractéristiques de la glossy-skin.

Au niveau des nerfs et des muscles touchés par la polynévrite les réactions électriques sont constamment troublées. La D. R. dans la majorité des cas n'est que partielle, ce qui indique déjà des altérations curables, dont on peut donner le degré par celui

de la D. R. Si la D. R. fait défaut la réparation est plus rapide et peut être bonne en quelques mois.

Les troubles sphinctériens sont toujours absents puisqu'ils ne peuvent être conditionnés que par une lésion nédullaire.

FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques sont assez simples. Au point de vue symptomatique nous avons vu précédemment qu'il existe des formes purement sensitives ou motrices et des formes mixtes. Un point capital est de savoir dicerner les cas que l'on peut qualifier de pseudo-tabétiques où on retrouve de nombreux signes de tabès : parésies, douleurs fulgurantes, anesthésies diverses.

La forme qui a servi de type à notre description est entièrement schématique et ne pourra, à vrai dire, se trouver que partiellement réalisée.

Dans un autre ordre d'idées il est facile de prévoir qu'il y a lieu de distinguer des formes suivant la localisation anatomique de la polynévrite. En effet si la polynévrite des membres inférieurs est la plus fréquente elle n'est pas la seule. D'autres nerfs que ceux des membres inférieurs peuvent être touchés, soit isolément, soit les uns en même temps que les autres ou en même temps que les nerfs des bras et des mains. En se combinant ces diverses formes peuvent arriver à réaliser les types complexes les plus variés et même un type généralisé.

Il convient de signaler enfin que fréquemment les polynévrites arsenicales sont associées à d'autres manifestations de l'intolérance arsenicale.

EVOLUTION

Que deviennent les malades ainsi frappés ? On peut dire que si toute cause d'intoxication nouvelle est écartée et si certaines précautions assez simples sont réalisées, l'évolution en est favorable. La polynévrite guérit lentement, en plusieurs mois, sinon plusieurs années. Si l'intoxication n'est pas suspendue on conçoit sans peine que la névrite aura tendance à devenir de jour en jour plus grave jusqu'à réaliser les tableaux les plus sombres d'une impotence complète bientôt suivie de la mort.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions constantes et essentielles dans la polynévrite résident dans les nerfs périphériques. On se trouvera en présence d'un nerf soit atrophié, soit hypertrophié en tout cas induré, déformé, monilliforme même. Les altérations microscopiques seront mixtes, interstitielles et parenchymateuses avec prédominance des unes ou des autres.

L'épaississement du tissu conjonctif et l'œdème chronique de la gaine peuvent être plus ou moins abondants et d'autre part l'altération portera également plus ou moins sur le tube nerveux avec myéline

trouble ou fragmentée ou même complètement disparue.

Le cylindraxe ne peut être que légèrement touché puisque nous savons que l'arsenic a très peu d'affinité pour l'élément nerveux et il serait illogique d'établir une proportionnalité entre les altérations de l'enveloppe conjonctive du nerf ou celles de sa gaine de myéline et le nerf lui même.

En résumé : 1° Limitation de la lésion à quelques segments interannulaires, séparés par les segments sains et 2° conservation du cylindre-axe.

Quant aux lésions des tissus périphériques, on connaît surtout les troubles trophiques observés du côté des muscles, notamment l'atrophie musculaire. Les faisceaux musculaires sont décolorés ; la sclérose envahit souvent les extrémités tendineuses et en amène la rétraction. Au microscope on observe la destruction de la substance striée contractile. L'adipose interstitielle n'est pas rare et elle est parfois assez abondante pour masquer la diminution de volume du muscle sur le vivant. Comme la dégénérescence des éléments nerveux l'atrophie a lieu ici suivant le type partiel, disséminé, fibre à fibre en quelque sorte.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Les arsenobenzènes si couramment employés de nos jours dans le traitement de la syphilis vont-ils pouvoir provoquer des polynévrites imputables à l'arsenic qu'ils renferment? A cette question nous répondrons catégoriquement: oui, et ce faisant, nous nous rangerons à l'opinion de la plupart des syphographes actuels.

Certains de ceux-ci, tel M. Milian, après avoir nié l'existence de tout accident névritique véritablement dû à la toxicité propre des arsenobenzènes (voir discussion du cas rapporté par M. Spillmann à la Société de Dermatologie du 5 février 1914) n'ont pas tardé à se rendre compte au cours de leur pratique personnelle de leur existence indéniable et en vinrent même à en publier des cas dans la presse scientifique.

Nous reproduisons ci-dessous les différentes observations indiscutables de polynévrite arsenobenzéniques que nous avons pu récolter au cours de nos recherches bibliographiques, on pourra nous reprocher d'être incomplet dans nos citations mais c'est volontairement que nous le sommes car nous nous

sommes astreint à ne choisir que les observations où le diagnostic paraît correctement établi.

Il existe en effet plusieurs cas étiquetés polynévritiques arsenobenzoliques, et Astié en particulier, dans sa thèse, en rapporte trois cas dont un personnel, cas survenus à une époque où l'on ne possédait aucune expérience en matière de traitement arsenical de la syphilis et où l'on ne savait pas encore bien discerner la part des neurorécidives. Ils ne nous paraissent pas suffisamment démonstratifs et rigoureusement établis pour les accepter sous le nom qu'on leur a peut-être trop bénévolement accordé.

Nous rapportons également quatre observations inédites recueillies tant à la consultation de la Charité que dans la clientèle privée de notre maître, M. Sezary. Nous pensons établir de cette façon la réalité des accidents polynévritiques au cours des traitements spécifiques les plus divers. Nous verrons ensuite ce qu'il faut en penser au point de vue général et particulier. Nous nous efforcerons de faire ressortir les différences possibles avec les polynévritiques de l'acide arsénieux et enfin les enseignements que l'on peut en tirer.

OBSERVATION I

Bayet (*Journal médical de Bruxelles*, 1912).

Jeune femme atteinte de roséole reçoit 2 gr. 50 de *914* en cinq injections espacées sur un temps de quatorze jours. Quelque temps après elle ressent des fourmillements et

des engourdissements dans les avant-bras et dans les mains (surtout dans les doigts) et constate que peu à peu les mouvements des pouces deviennent difficiles.

Examinée le 4 septembre 1912, elle avait encore des paresthésies, l'adduction du pouce était difficile au point que la malade pouvait avec peine saisir un objet de faibles dimensions. L'interosseux du pouce était atrophié fortement à droite, plus légèrement à gauche. A la pression, les nerfs de l'avant-bras étaient sensibles surtout à gauche et des deux côtés l'on sentait nettement le nerf médian comme une corde dure, douloureuse à la pression.

Diagnostic : névrite double des nerfs de l'avant-bras avec atrophie d'un interosseux.

OBSERVATION II (Résumée)

Spillmann (Société de Dermatologie, 5 février 1924)

Homme de 25 ans, chancre du prépuce, vérifié à l'ultramicroscope, datant de neuf jours. L'examen du malade ne montre pas de lésions organiques apparentes et on entreprend un *traitement au 914 en solutions étendues*.

Première injection : 0,40 suivie de température à 39°, céphalée vive et selles diarrhéiques mais tout rentre dans l'ordre et dix jours après on pratique une deuxième injection de 0,30 seulement étant données les premières manifestations d'intolérance. Le malade est au lit et au lait. Deux heures après sa face est vultueuse, la température à 40°, le pouls petit et il se plaint d'une violente céphalée et de frissons très fréquents parcourant tout le corps. Toutes les dix minutes il a de violentes douleurs abdominales et expulse des selles

abondantes, glaireuses ou riziformes. Quelques heures après il est pris de nausées et de vomissements aqueux très abondants.

Le lendemain la situation empire, de plus, le corps se couvre d'une éruption scarlatiniforme et le malade n'urine plus. Il est dans un état de stupeur très marqué. L'examen réveille une violente douleur épigastrique. Dans les jours suivants la situation reste stationnaire, l'intolérance gastrique est complète et on parvient à peine à extraire une centaine de grammes d'urines albumineuses. Il apparaît du sang dans les vomissements et on redoute une perforation gastrique.

Peu à peu cependant la situation s'améliore et la température descend à 38° d'abord puis à 37°. Au bout de cinq semaines, l'albuminurie a disparu mais la température remonte et le malade éprouve de violentes douleurs au niveau des masses musculaires, surtout aux membres inférieurs et aux épaules, douleurs affectant le type d'une polynévrite aiguë généralisée. Quelques jours après se déclare une paralysie faciale gauche complète. Finalement tout s'atténue peu à peu et on entreprend un traitement mercuriel.

En résumé, chez le malade en assiste à deux épisodes successifs : le premier va de l'injection à la première défervescence et se marque par des accidents d'intoxication suraiguë; le deuxième qui suit la défervescence est marqué par la polynévrite et la paralysie faciale.

OBSERVATION III (Résumée)

(Variot et Bouquier, Société médicale des hôpitaux, 1918.)

Enfant J..., 13 ans, entre dans le service du Dr Variot le 12 juin 1918 pour troubles de la motilité des membres inférieurs.

Les troubles ont débuté dans les premiers jours de mai par des douleurs dans la jambe gauche, des fourmillements dans la jambe gauche et le pied, troublant le sommeil. Dès le début la marche fut hésitante et l'enfant avait des difficultés à soulever la pointe du pied gauche.

Quinze jours plus tard apparaissent des douleurs et des fourmillements à droite et à la première visite, un mois après le début, il peut à peine se tenir seul debout, il faut le soutenir, il steppe en marchant. Il a du tremblement léger des membres supérieurs, surtout des doigts, la main étant en extension.

Antécédents. — Rien jusqu'en 1916 où il consulte à l'hôpital Rothschild pour un glaucome de l'œil droit après contusion du globe. Opération d'Elliot, avec iridectomie (20 juillet 1917). Résultats nuls puis apparition de phénomènes sympathiques à gauche ; à ce moment énucléation de l'œil droit. Pour combattre l'ophtalmie sympathique de l'œil gauche on institue un *traitement par l'arsenobenzol*: 3 séries avec repos de trois semaines entre chacune ; chaque série fut de 7 à 8 injections hebdomadaires partant de 0 gr. 15 pour monter jusqu'à 0 gr. 45.

Examen du malade. — Station verticale impossible. Démarche en steppant, pointe du pied tombante.

Mouvements.—A gauche, extension du commun des orteils à peine ébauchée ; l'extension du pied sur la jambe n'est pas normale, les jumeaux ne se contractent pas. Impossibilité de l'abduction du pied ; pas de contraction des péroniers.

A droite, les troubles moteurs sont plus marqués: flexion, extension, abduction spontanées impossibles.

Troubles trophiques.— Muscles des jambes et de la cuisse droite atrophies.

Sensibilité. — Pas de troubles.

Réflexes. — Achilléens et rotuliens abolis.

L'examen électrique outre des lésions bilatérales montre une hypoexcitabilité très marquée à droite au membre inférieur. Rien au membre supérieur.

Il semble de plus que le psychisme a subi une certaine atteinte témoignée par l'hyperémotivité.

Il n'y a pas de lésions viscérales.

Albuminurie manifeste mais indosable.

Diagnostic. — Polynévrite toxique consécutive à l'emploi méthodique et prolongé des injections intraveineuses d'arsenobenzol.

Dans les antécédents on n'a rien relevé au point de vue infections ou intoxications provocatrices de polynévrites. Les accidents sont apparus sans aucun doute possible au cours de la dernière série.

L'enfant est mort rentré dans sa famille. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION IV (Résumée)

M. Bernard Ballet (Société de Dermatologie, 8 février 1923)

Syphilis méconnue chez un homme de 47 ans ; début remontant approximativement à 1912 (céphalée, chute des cheveux). En juillet 1922 une plaie longue à cicatriser fait suspecter la syphilis :

B. W		++++
Hecht		
Jacobstahl		

Système nerveux normal. Réflexes normaux. On injecte 12 ampoules de quinby sans modifier le B.-W.

4 novembre 1922. — Réactions humorales positives, on fait au malade une *série de 914* jusqu'à concurrence de 5 gr. 85 en huit semaines. Injections bien tolérées sauf quelques tiraillements d'estomac après la dose de 0, 60 et des douleurs névralgiques à la face postérieure de la cuisse gauche après la dose de 0, 90.

4 janvier 1923. — Le malade accuse des fourmillements dans les doigts.

6 janvier. — Examen sérologique :

B.-W. ++

Hecht : pas d'hémolyse.

Jacobstahl +++

On institue un traitement par l'huile grise.

19 janvier. — On remarque des placards érythémato-squameux sur le tronc et les membres. Cette éruption est prurigineuse. De plus les fourmillements dans les membres se sont précisés et siègent au niveau de tous les doigts et de

tous les orteils. Il existe une certaine maladresse des mouvements délicats des doigts mais à peine indiquée. Au niveau des membres inférieurs le malade « sent que ses doigts de pieds sont moins forts que jadis, il sent qu'en marchant il est mal retenu par les doigts de ses pieds. » Pas de sensations douloureuses mais simples fourmillements peugénants et l'impression d'avoir l'extrémité des doigts recouverte de gants. Il apprécie mal la nature du sol sur lequel il marche.

Hypoesthésie nette à la pulpe des doigts et sur toute la surface plantaire.

Tous les réflexes tendineux sont normaux.

Examen électrique. — Membres supérieurs normaux ; membres inférieurs en léger hypofaradique et galvanique.

Urines normales.

27 janvier. — Prurit moins marqué, érythème plus pâle. Desquamation en voie de régression. — Les fourmillements ont sensiblement diminué surtout à la main droite.

OBSERVATION V (Résumée)

Milian et Lelong (Société de Dermatologie, 11 janvier 1923.)

M... Geneviève, 26 ans, coiffeuse, entre à Saint-Louis le 16 octobre 1922 pour syphilis secondaire : roséole du tronc, des bras et des flancs. Pas de plaques muqueuses ; gros ganglions inguinaux surtout à droite. A l'examen génital : chancre du col en voie de cicatrisation. Tous les autres organes sont normaux.

B. W. + dans le sang.

7 octobre 1922. — On commence un *traitement par le* 914 (Carrion) intraveineux en solution diluée et lentement.

Injections répétées tous les cinq jours ($0,30 + 0,45 + 0,60 + 0,75 + 0,80 + 0,80 + 0,80 = 4 \text{ gr. } 60$). Traitement bien supporté sauf à la dernière dose où il y a eu quelques vomissements sans fièvre ($37^{\circ} 7$).

B.-W. + Poids de la malade : 59 kgr. 700.

A partir du 15 novembre (peu avant la fin de la série) elle ressent des fourmillements à la plante des deux pieds et à la paume des deux mains, intermittents et légers avec transpiration locale très facile. Examen : érythème léger des deux mollets ; plaque érythémato-squameuse à la face antérieure du genou gauche.

Poids de la malade : 52 kgr. 800. On suspend le traitement arsenical.

Le 23, 24, 25 novembre. — Les troubles s'aggravent un peu et le poids = 53 kgr. 400.

Le 26 novembre la malade sort, refusant la ponction lombaire. Chez elle, elle s'alite par suite de recrudescence des fourmillements signalés, remplacés bientôt par des brûlures presque continues à exacerbation nocturne, empêchant le sommeil. Les douleurs sont spontanées et calmées par le froid, exagérées par la pression et la chaleur ; elles sont cantonnées maintenant à la plante des pieds.

Le 30 novembre il apparaît au talon droit une bulle, grosse comme un pois, séreuse ; elle grossit et s'accompagne d'autres au talon opposé et au dos des orteils.

Le 2 décembre elle rentre à Saint-Louis où en dehors des troubles subjectifs on note une diminution très nette de la sensibilité superficielle à tous les modes, généralisée à tous les membres mais plus particulièrement aux extrémités et aux membres inférieurs et plus à droite qu'à gauche. La

sensibilité du tronc et de la face est intacte ainsi que la sensibilité profonde en général.

La peau des deux jambes est amincie, sèche, érythémateuse, craquelée. Médaillon d'eczéma craquelé au genou gauche, ongles intacts. Pas d'atrophie musculaire ni d'œdème. Pas de troubles locaux de la température. Aucun trouble moteur. Réflexes normaux ; urines normales, température normale. Poids : 53 kgr. 400.

B.-W. dans le sang : +

La ponction lombaire donne un liquide clair non hypertendu.

Albumine 0 gr. 20.

Lymphocytes : 1, 2 par millimètre cube.

B.-W. +

Du 2 au 20 décembre : les sensations de cuisson s'atténuent, une bulle apparaît au dos du gros orteil gauche. L'érythème et l'eczéma persistent. Les urines augmentent sous l'influence du cyanure de mercure injecté quotidiennement depuis le 5 décembre.

Le 21 décembre : il n'y a plus de douleur, l'eczéma pâlit mais il y a sudation facile aux deux pieds.

Le réflexe achilléen droit est aboli. Il y a une légère sensibilité des mollets à la pression.

Le 23 décembre, stomatite. Arrêt du mercure.

Le 27 décembre, réflexes rotuliens retardés et faibles, réflexe achilléen aboli à droite et presque aboli à gauche.

Le 1^{er} janvier 1923, on institue un traitement bismuthique (Quinby).

Le 4 janvier, érythème disparu ainsi que l'eczéma. Aucun trouble sensitif. Seul le réflexe achilléen droit est aboli. La

malade se lève mais se fatigue rapidement. Desquamation de la plante des pieds.

Recherches spéciales :

Epidermolysoscopie : la malade se montre très sensible au cryocautère (Une application de 20 secondes donne une bulle alors que normalement une application de 25 secondes n'en donne pas).

Alcalinité du sang : (normale 228). Elle évolue du 22 décembre au 2 janvier entre 319 et 278 avec minima intercalaire de 226.

Diagnostic : névrite sensitive avec troubles des réflexes tendineux et trophiques.

L'étiologie arsenicale est évidente car outre sa cessation avec le traitement elle s'est accompagnée de manifestations d'intolérance à l'arsenic, qu'on peut rapprocher de l'érythrodermie exfoliante arsenicale avec augmentation passagère du poids de la malade, ce qui est la règle.

OBSERVATION VI (Inédité)

(Consultation antisiphilitique de la Charité)

M. L... Jules, âgé de 55 ans, dessinateur, vient consulter à la Charité le 24 juin 1922 se plaignant de constriction thoracique douloureuse. Ces douleurs remontent, dit-il, à un an environ. De plus il raconte qu'il a facilement et fréquemment des battements de cœur pénibles. Il accuse également une sensation de lassitude générale qu'il ne présentait pas auparavant, elle existe aussi bien au réveil que le soir après une journée de travail.

Le malade nous dit qu'il a eu en 1887 un chancre suivi de

roséole. A cette époque il a été traité d'une façon assez légère puisqu'il s'est contenté de prendre un sirop dont il ne peut donner la composition. Ce traitement n'a lui-même été suivi que pendant quelques mois. Jamais il n'a présenté d'accidents susceptibles d'attirer son attention.

Il est marié, sa femme est bien portante et n'a jamais fait de fausse-couches. Il est père de deux filles de bonne santé apparente âgées respectivement de 25 et de 30 ans. La femme du malade que nous avons convoquée et chez qui nous avons pratiqué un examen du sérum sanguin le 7 novembre 1922 a une réaction de Bordet-Wassermann négative.

L'examen du malade à son arrivée à la Charité ne révèle aucune lésion viscérale. Les réflexes tant pupillaires que rotuliens et achilléens sont normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'examen sérologique donne une réaction de B.-W. à H⁺ et de Hecht à H⁺.

On institue un *traitement par l'« Eparseno »* en injections intramusculaires à partir du 24 juin. On injecte d'abord une ampoule tous les deux jours, puis deux ampoules tous les quatre jours, ces dernières avec solution cocaïnée-glucosée. Du 24 juin au 24 juillet il reçoit ainsi une dose totale de 12 ampoules d'Eparseno.

Le 28 juin il vient à la consultation avec un zona intercostal inférieur droit apparu depuis deux jours. On continue néanmoins le traitement arsenical aux mêmes doses.

Le 7 août il présente un érythème prurigineux de la face interne des deux bras. On poursuit le traitement et le 10 août il reçoit deux dernières ampoules d'Eparseno, ce qui porte le total de cette série à 20 ampoules.

Le 21 août apparaît de l'érythème desquamatif au niveau des deux pieds. De plus le malade se plaint de fourmillements et d'engourdissement des extrémités des membres inférieurs. Ces troubles sont principalement marqués du côté gauche.

Les réflexes sont abolis du côté gauche.

Un examen du sang donne le 21 août :

B.-W. H'.

Hecht H°.

Sur la constatation de tous ces signes d'intolérance à l'arsenic on institue un traitement bismuthique par le « Luatol » dont le malade reçoit 20 ampoules entre le 22 septembre et le 22 novembre 1922 à raison de deux injections hebdomadaires d'une ampoule chacune.

Le 11 décembre, les fourmillements persistent encore dans les pieds.

Examen de sang :

B.-W. H°.

Hecht H°.

Du 12 janvier 1923 au 19 février on fait une série de « Muthanol », en tout 12 ampoules mais ce médicament se montrant douloureux localement on continue la série avec du « Quinby » dont il reçoit 8 ampoules du 23 février au 19 mars.

Le 30 avril examen de sang :

B.-W. H°.

Hecht H°.

Du 4 mai au 22 juin 1923, série de 20 ampoules de « Galismuth ». Le 14 mai on constate des taches jugales de Bi mais sans liseré gingival ; elles disparaissent par les soins dentaires.

Le 27 août :

B.-W. H°.

Hecht H°.

Du 31 août au 19 octobre 1923, série de 15 ampoules de « Galismuth » sans aucun accident.

Le 12 novembre :

B.-W H^s.

Hecht H^s.

Le 17 janvier 1924 :

B.-W. H^s.

Hecht H^s.

A ce moment l'engourdissement du pied gauche est toujours aussi marqué qu'au début. Le réflexe achilléen gauche est affaibli. Les fourmillements ont disparu.

OBSERVATION VII (inédite)

(Consultation antisypilitique de la Charité.)

M. F... Charles, 56 ans, vient consulter le 24 avril 1922. Il a eu un chancre syphilitique vers l'âge de 35 ans. Ce chancre aurait duré un mois environ et n'aurait été suivi d'aucun accident secondaire. Il n'a subi aucun traitement.

Jusqu'à une date qui remonte à un an, le malade n'a rien ressenti. A ce moment, il aurait eu des accidents au niveau de la muqueuse buccale pour lesquels il a été consulter à l'hôpital Saint-Louis. Là on lui a fait vingt injections dans la fesse d'un produit que nous ignorons après lesquelles il a eu de la stomatite jugale.

On ne trouve aucune lésion objective à son arrivée, sinon une légère inégalité pupillaire, les réflexes à la lumière et à l'accommodation fonctionnent d'ailleurs normalement. Le réflexe achilléen gauche est normal, celui du côté droit est douteux.

Examen du sérum sanguin :

B.-W. H°.

Hecht H°.

Du 24 avril au 12 juin, le malade reçoit 20 ampoules d'*Epar-seno* en injections intramusculaires d'une, puis de deux tous les quatre jours.

Le 23 juin, prise de sang :

B.-W. H°.

Hecht H°.

Du 9 au 30 octobre on pratique 12 injections de quiniobismuth de 1, 2, puis 3 centimètres cubes. On interrompt la série à cause d'une gingivite bismuthique très marquée.

Du 3 novembre au 27 décembre, nouvelle série de 15 ampoules d'*Epar-seno* intramusculaire sans aucun signe d'intolérance.

Le 16 décembre :

B. W. H°

Hecht H°

Du 5 février 1923 au 19 mars : 21 ampoules d'*Epar-seno* intramusculaire, puis du 22 juin au 10 août, 19 ampoules du même produit.

A ce moment, M. le Dr Sezary qui voit le malade trouve tous les signes d'une névrite sensitive des membres inférieur ; il fait interrompre la médication arsenicale qui est remplacée par le *quinby*.

Le 4 février 1924, le malade souffre encore beaucoup des membres inférieurs et l'examen montre des réflexes achilléens absents des deux côtés. De plus, le malade présente du ptosis bilatéral.

Le 11 mars :

B.-W. H⁺.

Hecht H⁺.

Le malade est revenu à la consultation le 23 mai 1923, il souffre encore de quelques douleurs au niveau des pieds mais beaucoup moins qu'au début. Les réflexes achilléens sont encore absents, les rotuliens sont normaux.

Il existe une diminution de la sensibilité aux extrémités des membres inférieurs sans topographie spéciale.

Pas de signes de tabes : Argyll-Robertson négatif, etc...

OBSERVATION VIII (Inédite)

(Consultation antisypilitique de la Charité.)

M. C... Léon, employé des postes, âgé de 55 ans, vient à la consultation de la Charité pour subir un traitement. Il y a trente et un ans, il a contracté un chancre syphilitique suivi d'une roséole assez discrète. Un an environ après le chancre il a présenté des plaques muqueuses buccales. Il a été soumis alors à un traitement assez léger puisqu'il se contenta de prendre pendant deux ans et presque continuellement des pilules dont il ne peut nous donner la composition.

Il n'a jamais présenté d'accidents spécifiques depuis.

A son arrivée, l'examen ne décèle aucune lésion organique appréciable, les réflexes sont normaux sauf les réflexes rotuliens difficiles à obtenir et qui paraissent abolis. Le réflexe achilléen gauche est inconstant.

Un examen du sang pratiqué avant tout traitement donne un Bordet-Wassermann à H⁰ et un Hecht à H⁺.

Du 21 juillet 1922 au 8 septembre, le malade reçoit en injections intramusculaires 15 ampoules d'*Eparseno*.

Le 15 septembre, examen du sérum sanguin :

B.-W. H⁺.

Hecht H⁺.

Du 13 octobre au 4 décembre, on fait une nouvelle série d'arsenic en injections intraveineuses à raison de deux ampoules d'*Eparseno* dilué tous les cinq jours. Il reçoit ainsi 21 ampoules.

Il y a un mois, le 6 novembre environ, le malade a commencé à remarquer le développement au niveau de la peau de l'abdomen d'une pigmentation brune qui n'existait pas auparavant. De plus le malade accuse à cette époque un certain degré de conjonctivite passagère. Quelques jours plus tard, il a ressenti à la plante des pieds des picotements non vraiment douloureux ni prurigineux.

Nous en concluons qu'il s'agit d'une intolérance à l'égard de l'arsenic d'abord marquée par des accidents cutanés et oculaires puis par un début de névrite toxique.

Le Bordet-Wassermann donne H⁺.

Le Hecht donne H⁺.

Le malade raconte que les picotements plantaires ont disparu aux environs du 28 janvier.

On continue la cure par le *muthanol* dont le malade reçoit 18 ampoules entre le 29 janvier et le 7 mai 1923.

Prise de sang le 14 mai :

B.-W. H⁺.

Hecht H⁺.

Les picotements de la plante des pieds ont alors pour

ainsi dire disparu, ne se faisant sentir que par périodes et très rarement.

Depuis, M. C... a reçu une nouvelle série de muthanol en 1923 après laquelle le B.-W. et le Hecht sont tombés à H² et une série encore en 1924 qu'il poursuit actuellement.

Le 27 mai, le malade ne présente aucuns trouble, de la sensibilité. Les réflexes sont restés dans l'état où ils étaient à l'arrivée du malade. Les réflexes pupillaires sont normaux.

OBSERVATION IX (Inédite)

M. Ch... vient trouver M. le Dr Sezary dans son cabinet en 1923.

M. Ch..., est ingénieur-chimiste et travaille dans une usine de produits chimiques où il *ne fait que manipuler des arsenobenzènes*. Depuis quelques mois, il présente une coloration brunâtre de toute la peau du corps et de plus commence à ressentir des douleurs au niveau des membres inférieurs. M. le Dr Sezary conclut à une pigmentation arsenicale des téguments et étudiant de près les troubles de la sensibilité retrouve les signes très nets d'une polynévrite arsenicale à forme sensitive.

Il s'agit donc ici d'une intoxication professionnelle par les arsenobenzènes dont la manipulation prolongée apparaît ainsi comme non dépourvue de nocivité.

Malheureusement le malade fut obligé de partir peu après en Amérique du Sud où il se trouve encore actuellement, ce qui nous a empêché de le convoquer pour rédiger une observation plus précise et noter l'évolution de la polynévrite.

OBSERVATION X (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le professeur Jeanselme)

Mme M... Suzanne, 30 ans, entre à Saint-Louis pour une éruption qu'elle a déjà présentée il y a deux ans lors d'un accouchement. On n'a porté ni diagnostic ni fait de traitement à la maternité. L'éruption actuelle siège sur les jambes, elle est constituée par de petites plaques rouges et croûteuses.

La malade se sent faible, elle a des arthralgies et de la céphalée. Il n'y a pas de troubles de la marche. Pas de troubles psychiques.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux ; les pupilles réagissent bien à la lumière.

Le 28 avril 1922, Bordet, Wassermann dans le sang H°. Urines normales.

Ponction lombaire : liquide normal.

On institue un traitement par l'*Eparseno* : en tout 13 injections de 2 centimètres cubes à raison d'une tous les deux jours. Durant tout ce traitement on vérifie la réaction de Bordet-Wassermann qui se maintient constamment positive à H°.

A aucun moment il n'apparaît d'albumine dans les urines.

Le 23 mai 1922, la malade signale qu'elle commence à éprouver de l'engourdissement au niveau des extrémités. Objectivement l'examen révèle une diminution de la sensibilité à la jambe droite.

Les réflexes rotuliens sont conservés et forts mais les réflexes achilléens sont abolis.

La malade a maigri depuis son traitement : 1 kilogramme environ.

Devant ces symptômes on interrompt le traitement par l'Eparseno.

Le 2 juin, l'état de la malade empire, l'amaigrissement s'accroît. La température est à 38°.

L'engourdissement est très prononcé dans les régions jambière et fessière ; de plus elle s'accompagne maintenant d'atrophie musculaire.

La diminution de la sensibilité est de plus en plus nette particulièrement du côté droit.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont complètement absents.

Il n'y a rien aux membres supérieurs dont les réflexes sont normaux.

Le 8 juin, l'atrophie musculaire s'accroît. La malade continue à maigrir. Température à 39°.

Il se produit des phénomènes d'engourdissement des membres supérieurs mais sans modifications des réflexes.

Le 15 juin, les réflexes disparaissent aux membres supérieurs. L'état de la malade est grave ; son faciès est celui d'une infectée, langue sèche et saburrale ; les urines sont rares, rouges mais sans albumine. La température continue à osciller autour de 39°.

La rate est hypertrophiée.

La malade a fréquemment des crises de tachycardie. Lorsqu'elle se lève, elle a de la difficulté à se déplacer et se fatigue rapidement.

Le 18 juin, crise de tachycardie d'une durée de deux

minutes avec sensation d'étouffement et de mort prochaine.
Température à 39°.

On constate une escarre de décubitus.

Bordet-Wassermann sanguin H°

On fait deux injections de *quinby* et on fait également une hémoculture qui est négative.

Le 24 juin, état général très mauvais. Tendance à faire du purpura et des ecchymoses au moindre contact. Epistaxis. Hémorragies gingivales. La température présente de grandes oscillations entre 37 et 39 degrés. Relâchement des sphincters. Stase pulmonaire.

Cœur embryocardique battant à 120 par minute.

Elle présente une langue fuligineuse, sèche, des ulcérations marginales près de la pointe.

Les réflexes sont complètement abolis. Aucun trouble psychique.

Le 26 juin, la malade meurt à 6 heures.

Vérification nécropsique :

Cerveau : Apparence normale. Poids 1 kgr. 200.

Moëlle : Apparence saine.

Dissection de la fesse : la peau enlevée on aperçoit à la partie supéro-interne de la fesse gauche une tuméfaction superficiellement injectée de sang, du volume d'une bille se continuant avec une poche formant kyste, retenue par un pédicule graisseux. On prélève un fragment de muscle fessier.

A droite : dégénérescence musculaire marquée ; petit nodule rempli de liquide puriforme reconnu manifestement comme de l'*Eparseno* mais l'examen clinique y décèle de plus la présence de bismuth.

Poumon : Quelques adhérences surtout au sommet droit.

Ganglions trachéo-bronchiques énormes. Poumon gauche superficiellement farci de granulations miliaires. Dans la profondeur, aspect de granulie typique. Même aspect au poumon droit.

Cœur. — Il semble y avoir un processus d'endocardite chronique (épaississement de la mitrale).

Foie. — Dégénéré, aspect muscade.

Capsules surrénales. — Normales.

Reins. — Droit dégénéré; gauche même aspect et de plus quelques granulations.

Rate. — Lésions de granulie typique.

Ovaires. — Durs, très peu d'éléments génitaux.

Utérus. — Pâle mais sain.

Péritoine. — Normal, pas de granulations.

En résumé cette malade est très complexe. Elle a fait indubitablement une polynévrite arsenicale étendue aux quatre membres avec phénomènes sensitifs et moteurs. Les lésions de granulie trouvées à l'autopsie suffisent largement à expliquer l'issue fatale sans que l'on puisse préciser si l'intoxication arsenobenzolique y a pris part ou s'est contentée de donner un coup de fouet à l'évolution de la bacilliose.

CHAPITRE IV

LES POLYNÉVRITES CAUSÉES PAR L'ARSENOBENZOL

Dans les différentes observations que nous venons de rapporter, les troubles névritiques se rattachent incontestablement au traitement suivi, on peut donc parler de polynévrites de l'arsenobenzol. Essayons d'en dégager les particularités et voyons si elles diffèrent des polynévrites arsenicales banales.

Tout d'abord nous voyons que *l'âge des malades* ne semble pas avoir une influence particulière puis qu'il s'agit aussi bien d'enfants que d'adultes ou même de vieillards ; on peut cependant remarquer que l'âge de quarante-cinq à cinquante-cinq ans est le plus favorable à l'éclosion de la maladie.

L'âge de la syphilis elle-même ne prédispose pas davantage à la polynévrite et c'est là ce qui nous montre bien que seule la toxicité de l'arsenic est en jeu : les syphilitiques primaires ou héréditaires sont aussi bien frappés que ceux de la période tertiaire.

Le *sexe* qui fut le plus souvent frappé fut le sexe masculin et on peut se demander si ce n'est pas dû au fait que l'homme s'adonne plus volontiers aux toxiques que la femme. Par contre les névrites de celle-ci ont affecté une forme plus sévère.

A propos du *siège de la polynévrite* elle-même les remarques que l'on a faites depuis longtemps dans l'alcoolisme et l'arsenicisme restent vraies : dans la majorité des cas les troubles ont débuté par les membres inférieurs, rarement par les membres supérieurs, ceux-ci restant indemnes la plupart du temps.

Enfin les malades dont le *système nerveux est déjà touché* (réflexes modifiés) semblent prédisposés à la polynévrite si on les traite par les arsenicaux.

EVOLUTION CLINIQUE

Le début des polynévrites arsenobenzoliques est toujours relativement tardif; même dans le cas de Spillmann où l'intoxication prit une allure aiguë, ce n'est que quand les manifestations d'intolérance aiguë furent passées que la polynévrite commença à évoluer. Les premiers signes sont toujours fort heureusement du domaine de la sensibilité, d'abord assez discrets puis de plus en plus marqués. C'est le malade qui, venu pour une nouvelle injection, attire spontanément l'attention sur les fourmillements qu'il a commencé à ressentir dans les extrémités des membres. Ceux-ci peuvent céder la place à de véritables douleurs térébrantes dans les grandes intoxications. D'abord localisées aux membres inférieurs, ces douleurs pourront gagner par la suite les membres supérieurs. Elles ont une recrudescence vespérale et nocturne entraînant parfois de l'insomnie.

Ces troubles ne sont pas seulement subjectifs mais encore objectifs : l'examen de la sensibilité cutanée révélera des zones d'hyperesthésie et d'hypoesthésie.

La sensibilité profonde ne fut atteinte qu'une fois (Milian).

L'apparition des troubles moteurs est toujours postérieure à celle des troubles sensitifs. Leur existence même est l'exception et témoigne d'une intoxication grave. Le cas de MM. Variot et Bouquier est dans cet ordre d'idées très instructif. On y retrouve les caractéristiques des paralysies de l'acide arsénieux : faiblesse des membres inférieurs empêchant la station verticale, démarche en step-pant, pointe du pied tombante, en un mot paralysie frappant les extenseurs.

Il y a presque toujours une *perturbation des réflexes* allant depuis le simple affaiblissement jusqu'à l'abolition complète (1). Le réflexe achilléen est frappé un des premiers sinon le seul et sa recherche est de la plus haute importance pour le diagnostic précoce de l'affection. Dans certaines observations cependant on peut se demander si l'abolition de ce réflexe n'est pas due à une syphilis nerveuse fruste.

Qu'il s'agisse de troubles sensitifs, moteurs ou des réflexes la symétrie n'est jamais respectée, bien au contraire puisqu'il y a toujours un côté, indifférem-

1. M. le Pr Sicard, dans le traitement des syphilis nerveuses par le 914 sous-cutané, conseille d'aller jusqu'à l'abolition des réflexes.

ment le gauche ou le droit qui est particulièrement atteint.

Les *troubles trophiques* purs sont rares et on ne les rencontrera que quand le système moteur a été frappé (cas de Variot). Ce que l'on observe presque constamment ce sont des troubles circulatoires se manifestant au niveau de la peau sous forme de plaques érythémato-squameuses par exemple ou de sudation exagérée.

Les *formes cliniques* sont peu nombreuses; la plupart du temps le clinicien averti n'aura à observer que des formes frustes ou des formes de début car il ne laissera pas le temps à la polynévrite de se développer. Les formes sensibles constituent la majorité, il n'a pas été signalé de formes motrices pures mais des types mixtes se sont trouvés réalisés, encore que l'élément sensitif ait toujours prédominé.

Signalons enfin que presque toujours la polynévrite arsénobenzolique est associée ou précédée d'autres signes d'intolérance arsenicale.

L'évolution est en général lente mais la guérison semble pour ainsi dire la règle: mais il faut parfois plusieurs mois et même plusieurs années pour que les troubles rétrocedent complètement. Le cas de MM. Variot et Bouquier s'est terminé par la mort mais il convient d'observer que leur petit malade présentait de l'albuminurie donc très probablement des lésions rénales. C'est là un facteur d'aggravation qu'il ne faut pas négliger de rechercher; dans tous

les autres cas en effet où l'examen des urines était négatif, il y a eu guérison.

Il est regrettable que l'examen histologique des pièces anatomiques prélevables n'ait pu être exécuté par M. Variot car nous ne possédons aucune donnée anatomo-pathologique sur le sujet nous intéressant.

DIAGNOSTIC

Il est des plus simples : lorsqu'un malade venu sans aucun trouble du système nerveux périphérique a été soumis à un traitement arsenobenzolique et présente après une ou deux séries de cure des signes névritiques bien nets l'étiologie arsenicale est évidente.

Toutefois il est des cas qui peuvent embarrasser le praticien qui hésite entre la polynévrite et un tabès commençant. C'est alors qu'il faudra rechercher avec la plus grande attention les signes de la série tabétique. En dehors de l'abolition des réflexes, commune aux deux affections, le signe d'Argyll-Robertson, les diverses bandes d'anesthésies, cubitale en particulier (signe de Biernachi), enfin les troubles trophiques si spéciaux du tabès le feront immédiatement dépister. De plus les différentes crises viscérales et les troubles génito-sphinctériens n'existent jamais dans la polynévrite arsenicale. En cas de doute la ponction lombaire sera pratiquée ; si le liquide céphalo-rachidien est normal, la polynévrite est indiscutable. La névrite éthylique toujours pos-

sible chez un syphilitique ne peut guère prêter à confusion tant par son évolution même sans rapport avec le traitement spécifique que par les différents stigmates d'imprégnation alcoolique qui l'accompagnent.

PATHOGÉNIE

Il se pose alors une question du plus grand intérêt : comment peut-il se faire que des doses admises par tous les biologistes et syphiligraphes comme non toxiques se soient montrées chez certains malades d'une toxicité particulièrement active? Duhot qui le premier a signalé les accidents nerveux qui nous occupent avait pensé qu'ils étaient dus chez certains malades à une élimination rénale insuffisante.

Dans la suite, les différents auteurs qui rencontrèrent des accidents de ce genre ont cherché quelle pouvait en être la cause. Or la plupart avaient fort sagement examiné depuis longtemps les urines de leurs malades et n'y avaient pas trouvé de traces d'éléments anormaux pouvant faire songer à quelque lésion rénale. Plusieurs interprétations se firent jour mais aucune ne peut expliquer clairement le mécanisme des accidents.

M. Jeanselme qui avait recherché la localisation de l'arsenic dans les viscères chez des sujets en cours de traitement arsenobenzolique et morts d'affections intercurrentes a montré que la quantité d'arsenic accumulée dans les viscères est infime par rapport à la quantité introduite dans l'économie chez les

sujets normaux. Les troubles seraient conditionnés par un retard de l'élimination du complexe arsénobenzolique. Le retard de l'élimination favorise en effet son oxydation *in vivo* et plus l'oxydation est prolongée plus la toxicité croît.

Cependant chez tous les malades dont nous rapportons l'observation, sauf un, il n'a pas existé de déficience rénale susceptible de conditionner une accumulation d'arsénobenzol. Mais nous remarquons que ceux que nous avons traités à la Charité le furent en partie tout au moins à l'aide d'injections intramusculaires d'Eparseno ou 132, préparation qui en raison de son mode d'introduction favorise certains petits accidents toxiques comme l'ont montré MM. Sezary et Pernet dans une étude d'ensemble. D'autre part, nous savons que même les individus les plus normaux peuvent être sensibles à certains produits, à vrai dire fort disparates, vis-à-vis desquels ils témoignent une intolérance très marquée. Cette sensibilité si spéciale envers un médicament se manifeste la plupart du temps en dehors de toute atteinte rénale contrôlable.

Il est donc permis d'imaginer que des traces inoffensives d'arsenic pourront, si elles sont répétées, déterminer chez des sujets à système nerveux périphérique vulnérable des troubles névritiques, se comportant véritablement dans ce cas comme des doses toxiques. On pourrait dire que chez certains il y a une sorte de décalage de la toxicité humaine établie pour la moyenne des individus.

En effet nous voyons dans le règne animal en général la résistance aux toxiques se montrer très différente d'une race à une autre. Il ne semble pas illogique de penser que les individus puissent se comporter d'une façon identique. L'expérience clinique elle-même nous en fournit de nombreux exemples. Il a été fréquemment signalé que plusieurs individus dans les mêmes conditions de milieu et d'âge ont absorbé un toxique quelconque à doses sensiblement égales pour chacun d'eux. Les résultats en sont souvent très différents, les uns n'étant que peu incommodés alors que chez les autres l'intoxication prend une allure grave et peut même se terminer par la mort.

Ces faits très caractéristiques sont indéniables et nous autorisent à en tirer une conclusion dans les cas de polynévrite arsenobenzolique. Il est admissible que la sensibilité toute particulière du système nerveux périphérique de certains malades les prédispose à des accidents de ce côté si le traitement est institué.

TRAITEMENT

La rareté même de ces polynévrites et leur bénignité presque constante ne permettent pas de les considérer comme négligeables dans la pratique. Les malades en effet, forts des droits que leur confère la loi, ne manqueront pas, même dans les milieux les plus éclairés, de rendre le médecin traitant responsable de l'incapacité qui les frappe.

Le médecin peut se trouver incriminé chaque fois qu'un accident se produit du fait d'un traitement par les arsenobenzols, car le malade peut le poursuivre pour incapacité prolongée, pour préjudices esthétiques, frais de maisons de santé, etc... Souvent il refuse de payer les honoraires qu'il doit. En effet conformément aux articles 1382 et 1383 du Code civil et 319 et 320 du Code pénal, le médecin est responsable de toute faute lourde commise au cours de sa profession. Il aura d'autant plus de chances d'être inquiété qu'il s'agira de malades traités à l'insu de leurs proches, éventualité très fréquente.

Il importe donc que le médecin se mette à couvert et évite les suites les plus fâcheuses.

Il devra, avant d'entreprendre tout traitement, examiner son malade le plus complètement possible et poser de suite les contre-indications au traitement s'il en existe. Ceci fait il pourra entreprendre énergiquement la lutte contre le tréponème avec les techniques usuelles mais sans dépasser les doses considérées comme non toxiques. Il aura de cette façon très peu de chances de voir se produire des accidents et s'il en survient il n'en pourra être rendu responsable.

Le médecin pourra essayer de faire un traitement prophylactique des accidents possibles : pour ce faire il conseillera au malade un régime végétarien. Il y adjoindra l'opothérapie biliaire. Il emploiera enfin largement les diurétiques les plus divers tout en accordant la préférence aux plus simples et parmi eux au lactose surtout. Celui-ci en effet possède

une saveur légèrement sucrée qui le fera accepter facilement dans les tisanes et d'autre part son innocuité absolue en permettra l'usage continu et prolongé.

Les réactions consécutives à l'injection doivent être minutieusement notées ; elles constituent des indices très précieux de la tolérance du sujet. Avant chaque nouvelle injection il convient de questionner le malade, appelant son attention sur ce qu'il a pu ressentir alors même qu'il n'y aurait pas attaché d'importance. Les polynévrites, très insidieuses à leur début, se témoignent par des signes peu inquiétants et facilement négligés.

En présence d'une polynévrite due au traitement par un arsenobenzol, que devra faire le médecin ?

La première décision qu'il devra prendre, celle que dicte le bon sens, sera d'interrompre immédiatement le traitement arsenical. La nocivité de l'arsenobenzol ayant fait sa preuve, sa suppression est indiquée avant toute mesure ayant pour but de combattre la névrite. Est-ce à dire qu'il faut interrompre tout traitement spécifique ? Certes non, et notre arsenal thérapeutique est suffisamment riche aujourd'hui pour nous permettre de continuer la lutte contre la syphilis dans les cas d'intolérance vis-à-vis de l'arsenic ; on instituera donc suivant les cas la médication bismuthique ou mercurielle accompagnée de précautions usuelles. Ces médicaments n'ont en effet pas d'action nocive apparente sur le système nerveux. De plus on devra tendre par tous les

moyens connus d'alléger et de favoriser la tâche des organes excréteurs (l'adrénaline si efficace dans les accidents aigus immédiats ne peut être d'aucun secours lorsqu'il s'agit d'une intoxication chronique à moins que celle-ci ne s'accompagne de phénomènes d'intolérance aiguë).

M. Ravaut, tout récemment a préconisé l'hypo-sulfite de soude à l'intérieur comme moyen efficace pour combattre l'intoxication par les arsenobenzols. Ce corps agirait en tant que réducteur s'opposant et détruisant même l'oxydation des arsenicaux. Les diurétiques dont l'emploi a été recommandé à juste titre préventivement seront ici encore très utiles surtout si on a lieu de craindre une accumulation de l'arsenobenzol par suite d'un défaut de fonctionnement des émonctoires. Au lactose déjà employé d'une façon continue ou pourra adjoindre au début tout au moins un des nombreux diurétiques de la pharmacopie.

Il est des cas où les troubles dont se plaint le malade, particulièrement dans le domaine du système sensitif, peuvent devenir si pénibles qu'on ait à prescrire des analgésiques. La gamme en est suffisamment riche depuis l'aspirine jusqu'à l'opium et ses dérivés pour qu'il n'y ait pas lieu d'insister.

L'insomnie assez fréquente surtout chez certains malades prédisposés sera combattue à l'aide du trional particulièrement recommandable.

Toutefois il convient de remarquer que ces produits sont tous plus ou moins offensifs à l'égard de

l'organisme, en particulier du foie et du rein. Pour cette raison il est préférable de laisser le fonctionnement libre à ces deux organes et ne recourir aux analgésiques ou aux hypnotiques que dans les cas où c'est absolument nécessaire. Le traitement électrique sera appliqué selon les règles établies pour les névralgies et les névrites.

On fera la galvanisation continue dirigée à la périphérie sur les nerfs et les muscles avec autant que possible une électrode sur la colonne vertébrale.

Les résultats ne sont pas toujours parfaits, certains muscles pouvant rester atrophiés.

Dans le cas, à la vérité, le plus fréquent, où les troubles sensitifs sont prédominants ou même existent seuls à l'exclusion de tout phénomène d'ordre moteur le traitement électrique sera commencé aussi tôt que possible et dès le début si on en a la facilité. On aura recours à la galvanisation continue, une électrode étant placée au niveau de la colonne vertébrale et l'autre sur les parties des membres supérieurs ou inférieurs où les troubles sensitifs sont les plus accusés ; le bain électrode convient très bien dans ce cas.

L'électrisation statique employée seule ou ajoutée aux précédentes est assez recommandable. Au bain statique on ajoutera l'effluation et de préférence la friction statique plus ou moins généralisée (si elle est supportée par le malade), parfois aussi l'excitation des muscles avec étincelles.

Les résultats sont en général bons et assez rapides.

En dehors de l'électrisation et dans le même but de stimuler la fonction des nerfs on agira aussi sur leurs terminaisons cutanées et sur la peau par des frictions au gant de crin ou avec des liniments appropriés (baume de Fioraventi, liniment de Rosen, etc...).

Par la bouche on ne négligera pas non plus de donner des toniques du système nerveux : des phosphates et glycérophosphates, de la lécithine et de la phytine qui sont les préparations les plus recommandables.

La strychnine peut être un bon adjuvant par la suite.

Une cure hydro-minérale à Lamalou, Chaudesaignes, Aix-les-Bains, Neris, Bourbon-l'Archambault, etc., au moment de la convalescence, peut compléter heureusement une cure déjà bien conduite par les moyens chimiques et physiques que nous avons signalés.

CONCLUSIONS

I. Les arsenobenzènes et le novarsenolbenzol ou préparation 914 en particulier, constituent à l'heure actuelle les plus puissants tréponémicides connus. Ce sont eux dont l'emploi est indiqué dans tout traitement d'attaque de la syphilis vraiment bien conduit. Leur emploi seul est capable de stériliser réellement le malade lorsque celui-ci est traité à la période du chancre.

II. Malheureusement leur nocivité quoique réduite en comparaison de leur efficacité n'est pas négligeable. Ils déterminent des accidents fréquents tant par les réactions biologiques qu'ils provoquent chez le malade que par leur toxicité même.

Parmi ces accidents un des moins bien connus est la polynévrite.

La polynévrite arsenobenzolique est rare, mais non exceptionnelle.

Son existence ne peut être mise en doute car il en existe suffisamment d'exemples aujourd'hui. Elle réalise un type clinique assez peu différent de celui des polynévrites dues à l'acide arsénieux. La forme la plus commune est la forme sensitive à l'exclusion

de tous phénomènes moteurs. Ceux-ci n'existent jamais seuls et si on les rencontre ils sont toujours accompagnés et dominés par les troubles de la sensibilité. Les formes ébauchées seulement ne sont pas rares.

Les polynévrites semblent devoir être rattachées à une sensibilité toute spéciale de certains malades à l'arsenic. Les doses thérapeutiques se comportent vis-à-vis d'eux comme des doses toxiques.

Les lésions rénales paraissent être un facteur de gravité de la maladie très important, lorsqu'elles coexistent avec la polynévrite (Le cas de MM. Variot et Bouquier s'est terminé par la mort).

III. La rareté même de la polynévrite arsenobenzolique ne doit pas la faire considérer comme une complication négligeable du traitement. Son apparition au cours d'une cure de la syphilis interdit dès lors toute médication arsenicale quelle qu'elle soit et réduit donc de beaucoup les chances de guérison du malade. D'autre part sa méconnaissance peut entraîner les pires conséquences pour le malade d'abord qui acquiert une infirmité de très longue durée et aussi pour le médecin qui peut être appelé à répondre devant les tribunaux d'une grave faute professionnelle.

IV. La polynévrite due à l'arsenobenzol, diagnostiquée à son début est bénigne. *Fait capital, elle nécessite la suppression du traitement arsenical.*

Même relativement avancée elle est curable mais

nécessite des soins très longs et devient justiciable de traitements spécialisés, en particulier de l'électrothérapie.

V. Sa connaissance s'impose donc et on doit en rechercher les premiers signes chez les malades en périodes de cure, aussi bien que les autres manifestations plus banales de l'intolérance aux arsénicaux.

Vu : le Doyen
ROGER

Vu : le Président de la thèse,
JEANSELME

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Læper.* — Anatomie pathologique.
- Astlié (R.).* — Les complications nerveuses dans le cours du traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1912, n° 50.
- Baars.* — Bristish medical journal, 1893.
- Ballet.* — Ebauche de polynévrite coïncidant avec une dermite érythématosquameuse après une série de 914 (Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1923).
- Balthazar.* — Arsenicisme in Traité de Médecine Roger, Vidal, Teissier, t. VI, Intoxication.
- Barbier (C.).* — Mercure, arsenic, bismuth dans le traitement actuel de la syphilis. Thèse Paris, 1923, n° 359.
- Bardet.* — Accidents de la salvarsanothérapie (Bulletin général de thérapeutique, 1911).
- Baudais.* — Contribution à l'étude des réactions et accidents consécutifs aux injections d'arsenobenzols d'après 2.745 injections. Thèse Paris, 1914, n° 418.
- Bayet.* — Le néosalvarsan (Journal médical de Bruxelles, 1912, n° 37).
- Bernardot.* — Néosalvarsan. Intoxication grave (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1912, p. 714).
- Brouardel.* — Thèse sur l'arsenicisme. Paris, 1896-1897, n° 176.
- Carle.* — Le néosalvarsan (Lyon médical, 1912, II, p. 545).
- Cohn (A.).* — Ein Fall von Polyneurotis arsenicosa (Med. Klin. Berlin, 1922, p. 371).
- Danysz.* — Les causes de l'intolérance aux arsenobenzènes et les moyens de les prévenir (Académie des Sciences, 1916).
- Les arsenobenzènes dans l'organisme (Annales de l'Institut Pasteur, 1917).
- Déjerine.* — Séméiologie des affections du système nerveux, 1914.
- * *Duhot.* — Etude primaire et expérimentale sur le 914 (Revue belge d'urologie et de dermatosyphiligraphie, n° 2, 1912).

* Les ouvrages précédés d'une astérique n'ont pu être consultés.

- Dührsen (A.).* — Zur salvarsanfrage (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1919, p. 267).
- Eurery et Morin.* — Accidents des arsenobenzènes et anaphylaxie (Paris Médical, 1920, p. 80).
- Comment classer les accidents des arsenobenzènes (Bulletin médical, 1921, p. 528).
- Eurery et Bourdier.* — Pathogénie des accidents toxiques de la salvarsanothérapie (clinique, 1912).
- Fischer et Zernick.* — Considérations sur la neurotropie et les dépôts du salvarsan (Berliner Klinische Wochenschrift, 1911, p. 785).
- Fleig (C.).* — La toxicité du salvarsan.
- Fouzes Diacon.* — Précis de toxicologie.
- Fourneau.* — Les dérivés organiques de l'arsenic (Bulletin des Sciences pharmacologiques, 1920, p. 578).
- François (M.).* — Arsenicisme (In traité de médecine Sergent, Babonneix, Ribadeau-Dumas).
- Gancher.* — Le danger et l'insuffisance des arsenobenzols (Annales des maladies vénériennes, n° 5, mai 1914).
- Gauthier (A.).* — Activité des nouveaux arsenicaux organiques (Bulletin de l'Académie de Médecine, 1910, p. 250-326).
- Gougerot.* — Le traitement de la syphilis en clientèle.
- Hudelo, Montlaur et Bodineau.* — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan (Société de Dermatologie, 6 juin 1912).
- Imbert Gourbayre.* — Des suites de l'empoisonnement arsenical. Paris, 1881.
- Jamin.* — Le salvarsan et ses accidents. Thèse Paris, 1913.
- Jeanselme et Bongrand.* — Note sur l'élimination de l'arsenic après injection de 606 (Société de Dermatologie, 17 novembre 1910).
- Jeanselme, Vernes, Bloch et Bertrand.* — La localisation de l'arsenic dans les viscères après injection de 606 (Presse médicale, 22 octobre 1913).
- Journal médical français,* mars 1923. — Les principes du traitement antisypilitique.
- Kerl (W.).* — Salvarsanschäden (Wiener Medizinische Wochenschrift, 1923, p. 425-531).
- Kirchner.* — Zur salvarsanfrage (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1919, p. 283).
- Launay.* — Quelques données sur la toxicité des arsenobenzols pour le lapin (Journal de physiologie et de pathologie générales, 1923, p. 525).
- Laurentier.* — Intoxications par les arsenobenzènes. Leur cause

(Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1921, p. 38).

* *Leehnhardt et Bloquier de Claret.* — Polynévrite arsenicale (Montpellier médical, 1920).

Leredde. — Les accidents du novarsenobenzol (Société de Dermatologie, 1922).

— Sur quelques accidents bénins, graves et mortels dus à l'arsenobenzol (Revue générale de clinique et de thérapeutique. Paris 1919, p. 13).

— Les accidents du salvarsan (Société de Dermatologie, novembre 1912).

Lewin et Pouchet. — Traité de toxicologie.

Marie (P.). — La pratique neurologique, 1911.

Melamet. — Accidents des arsenobenzènes (Bulletin général de thérapeutique, 1922, p. 418).

Meyer. — Kurzer Beitrag zur Frage der Salvarsanschäden (Mediz. Klin. Berlin, 1923, p. 650).

Meyniard. — Contribution à l'étude des accidents causés par les arsenobenzols au point de vue médico-légal. Thèse Paris, 1922, n° 188.

Milian. — Etat actuel de la question des arsenobenzols (Paris médical, 1919, p. 261).

— La classification des accidents des arsenobenzols (Paris médical, 1^{er} mars 1924).

Mlian et Brodier. — La syphilis en 1924 (Ibidem).

Milian et Lelong. — Polynévrite après traitement par le 914 (Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1923, p. 22).

Morel. — Neurotropisme du salvarsan (Bulletin de la société médicale des hôpitaux, 1913).

Morel (A.), Mouriquand (G.) et Policard (A.). — Recherches expérimentales sur les agents chimico-thérapeutiques (Journal de physiologie et de pathologie générale, 1913).

De M, ttenaere. — Les arsenobenzènes (Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 1921, p. 102-114).

Oppenheim. — Zur Kenntnis der Polyneuritis (Berl. Klin. Wochenschrift, 1918, p. 732).

Ogier et Kohn Abrest. — Traité de chimie toxicologique, 1923.

Petges, Gratiot et Cottu. — Accidents dus au 914 (Journal de Médecine de Bordeaux, octobre 1918).

Pick. — Rapport sur les résultats du traitement de la syphilis par la préparation d'Ehrlich Hata (Wien Klin. Wochenschrift., 1910, p. 1693).

Pomaret. — Considérations biochimiques sur les arsenothérapies. Thèse Paris, 1920.

Ravaut. — Classification et prophylaxie des accidents des arsenobenzènes (Annales de Dermatologie, 1921, p. 494).

Ravaut et Gain. — Les accidents du 606 (Journal médical français, 1911, 15 octobre).

Richaud. — La chimiothérapie (Presse médicale, 1920, n° 63).

— Pharmacologie et thérapeutique. Masson, 1921.

Scharfetter. — Zwei Fälle von medikamentöser Arsenneuritis (Med. Klin. Berlin, 1923, p. 859).

Sezary et Pernet. — Paris médical, mars 1923.

Sieben. — Über eine seltene salvarsan schädigung (Berl. Med. Klin, 1923, p. 650).

Sicard, Bizard et Gutman. — Bulletin de la société médicale des hôpitaux de Paris, juillet 1911.

Sieskind. — Rapport d'ensemble sur 375 cas traités par les préparations d'Ehrlich-Hata (Munch. Mediz. Wochenschrift., 1910, p. 2027).

Spillmann. — Un cas d'intoxication arsenicale suraiguë à la suite de deux injections de 914 (Société de Dermatologie°, 5 février 1914).

* *Srolomim.* — Medizinkoje Obasrenje, n° 7, 1913.

Tæge (K.). — Zür Giftigkeit der salvarsans (Münch Med. Wochenschrift, 1920, p. 606).

Tinel. — Polynévrites arsenicales in Traité de médecine Sergent, Babonneix, Ribadeau-Dumas.

Variot et Bouquier. — Polynévrite consécutive à un traitement par l'arsebenzol (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1918, p. 873).

Vial (J.). — A propos du sort des arsenicaux antisypilitiques dans l'organisme (Société de biologie. Paris, 1923, p. 525).

Vibert. — Précis de toxicologie clinique et médico-légale.

Walterhofer. — Paralyse du péronier après une injection sous-cutanée de salvarsan dans la région interscapulaire (Méd. Klin., 1911, p. 141).

Von Wassermann. — Zur Salvasanfrage (Deutsch. med. Wochenschrift, 1919, p. 457).

Wechselmann. — Zur dosierung des salvarsans (Ibidem, p. 450).

Würtz. — Arsenicisme in Traité de médecine Gilbert et Carnot. Intoxication, n° 12.

Von Zeissel. — Die angeblichen salvarsanschädigungen (Wiener Medizinische Wochenschrift. 1918, p. 1521).

Imp. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 43, rue Racine, Paris. — 0131-24
